

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A) 昭60-89442

⑫ Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 昭和60年(1985)5月20日
 C 07 C 50/28 8018-4H
 A 61 K 31/12 AED 7330-4C
 C 09 B 37/16 7133-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 ユビデカレノン包接化合物

⑮ 特 願 昭58-196102

⑯ 出 願 昭58(1983)10月21日

⑰ 発 明 者 宮 尾 興 平 東京都千代田区四番町8-3 マインハイム四番町203号
 ⑱ 発 明 者 飯 島 昌 夫 東京都杉並区桃井1-13-3
 ⑲ 出 願 人 有限会社エム・エス・ 東京都文京区西片2-13-16
 シー
 ⑳ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会 東京都中央区日本橋小舟町10-11
 社
 ㉑ 代 理 人 弁理士 小泉 貴邦

明 細 書

1. 発明の名称

ユビデカレノン包接化合物

2. 特許請求の範囲

ユビデカレノンをγ-サイクロデキストリンに包接させたことを特徴とするユビデカレノン包接化合物。

3. 発明の詳細な説明

本発明はユビデカレノン包接化合物に関するものである。

ユビデカレノンは、広く動植物および微生物のミトコンドリア中に見いだされる補酵素Qの一種で、酸化脂リン酸化における電子の運搬子として働き、適々の薬効が知られている。しかし、ユビデカレノンは光により容易に分解され、また脂溶性が約48%と低いため、一般に安定性が悪く、又、固型剤として製剤するのが困難であるという懸念があって、一般製剤としては従来あまり用いられていなかった。

而して、このような化合物を固型剤とするには、

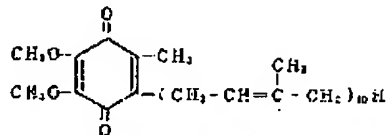
固型の製剤剤に吸着させる製剤法が一般に知られているが、この製剤法では溶出率その値が悪化してバイオアベイラビリティを低下してしまうという懸念があり、従って、バイオアベイラビリティを低下させることなくユビデカレノンの安定性及び製剤性を改良すればさらに広く用いられるものと考えられる。

本発明の発明者は、上記のような懸念から種々研究した結果、ユビデカレノンをγ-サイクロデキストリンに包接させると、優れた効果を得られることを知得し、すでに特許出願をしているが、サイクロデキストリンには、β型の外にα型及びγ型のものがあるので、これらサイクロデキストリンに前記ユビデカレノンを包接させれば更に有用な化合物が得られるものと予想される。

本発明は、上述した事情の下に更に研究を重ねた結果完成されたもので、その構成は、ユビデカレノンをγ-サイクロデキストリンに包接させたことを特徴とするものである。

次に本発明包接化合物を詳細に説明する。

本発明包接化合物の客体であるユビデカレノン
は、式



で示される分子量883.37、融点約48℃の黄色～橙黄色の結晶性粉末で、においおよび味はない。そしてクロロホルム、ベンゼンまたは四塩化炭素にさわめて溶解し、アセトンまたはエーテルに溶解し、エタノールに極めて溶解し、水およびメタノールにほとんど溶けないという溶解性を示し、また、光により容易に分解されて苦味を呈するという不安定なものである。

一方、サイクロデキストリンは、でん粉或いはデキストリンに或る種のアミラーゼを作用させて得られる環状デキストリンであり、その特徴とするところはドーナツ状の分子構造を有し、その内部に直径12～15Åの空洞を有することであって、このサイクロデキストリンには、α-グルコース

特開昭60-89442(2)

の構成単位の数により、α型、β型およびγ型の3種が存在し、すでに包接化合物として完成しているβ型をはじめとして、いずれの型のものを用いても包接化合物が得られるが、本発明に用いるγ型のものについて説明すると、これは白色の結晶性粉末であって、分子式 $(C_{42}H_{70}O_{21})_n$ で示され、分子量1130、融点350℃以上(分解)である。

また、サイクロデキストリンの急性毒性は、経口でマウスでは >10 g/kg、ラットでは >11 g/kgであり、一方ラットにおける慢性毒性は、6箇月にわたる毎日1.6g/kgの経口投与でも直接および臨床生化学的および病理組織学的所見には変化が認められないし、γ-サイクロデキストリンは、天然に存在する可食物質であり、また、これらの急性及び慢性の毒性試験から、極めて安全性の高い物質と思われる。

本発明は、このγ-サイクロデキストリンに前述のユビデカレノンを包接させた化合物に関するものであり、包接させる方法としては、種々あるが、例えば懸液法、加熱法がある。

前者の懸液法では、γ-サイクロデキストリンに水(γ-サイクロデキストリンに対して約0.1～5重量倍)を加えて、ペースト状にし、次いでγ-サイクロデキストリンに対して重量的に等モル量以下、好ましくは約1/2モル量のユビデカレノンを加えて十分に混練するのである。その時間、約1～12時間、好ましくは2～8時間であり、混練する温度は任意で良いが好ましくは室温である。又、混練する装置には、攪拌機、ボールミル、ディスペンサー、乳化機などが挙げられる。

一方加熱法では、γ-サイクロデキストリンとユビデカレノン及び水を混合し密閉して室温下に過夜するか、或は、γ-サイクロデキストリンの飽和水溶液を作り、これを程々に加えたユビデカレノンの溶液に徐々に加え、3～12時間静置もしくは4～8時間煮沸して、包接化合物を沈澱として得るのであるが、加熱法によっても加熱法によっても、本発明包接化合物を同様に得ることができる。

包接が終了したペーストはそのままスプレイド

ライすればよく、この際、包接の終わったペーストに、乳糖、デキストリン、CRC、アラビアガム、ドラゴントガム等を加え、さらに加水、乳化してスプレイドライしてもよい。

得られた粉末にユビデカレノンが包接されているかどうかは、ユビデカレノンとγ-サイクロデキストリンとの単なる混合粉では大気中に放置すると光により分解されて直ちに苦味を呈するのに対し、本発明の生成物は長時間大気中に放置しても苦味を呈することがないこと、及び、混合物ではエーテルと共に振盪するとユビデカレノンが抽出されて黄色の抽出液となるが、本発明包接液では抽出液が無色であることで確認できるが、最終的には実験例に記載されている通り薄層分析その他の手段によりその生成を確かめた。

尚、包接化合物に於けるγ-サイクロデキストリンとユビデカレノンとのモル比は平均約4:1であった。

而して、本発明の包接化合物は、β-サイクロデキストリンを用いた包接化合物と同様、ユビデ

カレノン本来の活性を維持すると共にそのバイオアベイラビリティを低下させることなく、従来その欠点であった光による分解を避けることができ、その上、γ-サイクロデキストリン自体の融点による熱安定性及び強剤の脂溶性を改善することができ、その効果は著しいものであり、実際にビーグル犬に対し本発明包接化合物とユビデカレノンの吸着剤とを別々に投与したところ、本発明包接化合物を投与した群では高く且つ持続的なユビデカレノン血中濃度推移が認められ、バイオアベイラビリティの向上が明白となった。

又、γ-サイクロデキストリンは、β型に比較して高価ではあるが、α-サイクロデキストリンのように工業的規模の製造が不経済程ではないし、一定包接比のものが得やすく、且つ水に対する溶解度がβ型を用いたもののそれより良方で、品質管理上好ましいものがある。

即ち、これは、γ-サイクロデキストリンが溶媒中で包接化合物を製造するのに適しており、注射剤の原料として使用できることも示唆するも

特開第 60- 85442 (3)

のである。

次に本発明の実施例及び実験例について述べる。

実施例

γ-サイクロデキストリン5.3gとユビデカレノン500mg及び水25mlを混合し密栓して室温で67時間攪拌し、濾紙を使用して吸引濾過し水洗した後、沈澱を70℃で4時間乾燥した。

乾燥後、沈澱を乳鉢で細粉とし、約59mlのエーテルを加え12時間乾燥した後、吸引濾過及びエーテル洗浄し、乾燥した。収量は2.46gであった。

得られた包接化合物は淡黄色を呈し、室温で6ヶ月放置してもそのまゝの色を保持したが、ユビデカレノン自体を同条件下に放置した場合は赤味を呈し、これを薄層クロマトグラフ(TLC)で分析すると明らかに分解物と思われる多くのスポットが現れた。

又、ユビデカレノンはエーテルに溶け、該エーテル蒸気は黄色を呈するが、上記包接化合物をエーテルに投入し十分に振り混ぜても無色のままであり、更に得られた包接化合物を水解して無色部

吸着法で分析したところ、ユビデカレノンの存在が認められたので、サイクロデキストリンにユビデカレノンが包接されていることが確認できた。

一方、熱分析によれば、示差熱分析(DTA)においては、γ-サイクロデキストリン及びユビデカレノンはそれぞれ第1図及び第2図に示すような熱的特性を示すのであるが、本発明の包接化合物では第3図に示すようにユビデカレノン特有のピークが消失し、熱的安定性を得ているのが判る。

又、得られた本発明包接化合物の包接比を調べるため、核磁気共鳴吸収スペクトルを測定したところ、第5図のようになり、このスペクトルからγ-サイクロデキストリンとユビデカレノンの包接比は平均約4:1であることがわかった。

因に、ユビデカレノンとγ-サイクロデキストリンとの等モル比混合物を調製してDTAを測定したところ、第4図に示すようにユビデカレノン特有のピークを示したのである。

実験例

雌性ビーグル犬(体重9.5〜10.5kg)4匹を用

いて、本発明包接化合物及びユビデカレノンの吸着剤の精液をゴムカテーテルを使用して強制胃内投与した。

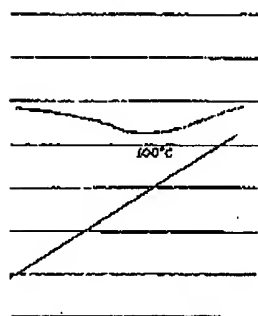
投与はビーグル犬を2群に分け、cross-over法によりどのビーグル犬にも同量を投与した(washout期間は1週間とした)。

投与後24時間までは1,2,3,4,6,8,10,12,18,24時間後、又、以降は2,3,4,7日後にそれぞれ前肢の腋静脈より採血して血中のユビデカレノンの濃度を測定したところ、第6図のような結果が得られた。

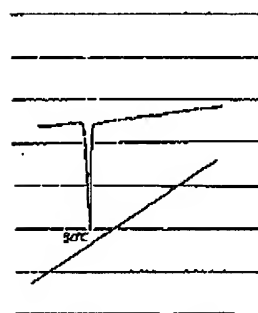
4. 図面の簡単な説明

第1図乃至第4図は示差熱分析のチャートを示したもので、第1図はγ-サイクロデキストリン、第2図はユビデカレノン、第3図は本発明の包接化合物、第4図はγ-サイクロデキストリンとユビデカレノンの等モル比混合物を測定したものであり、又、第5図は本発明包接化合物の核磁気共鳴吸収スペクトルのチャートである。

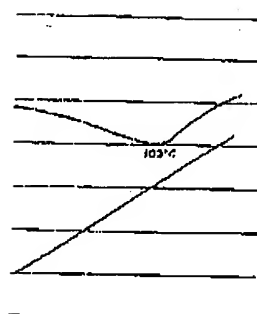
第 1 図



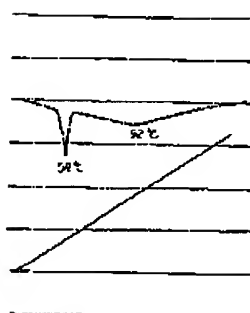
第 2 図



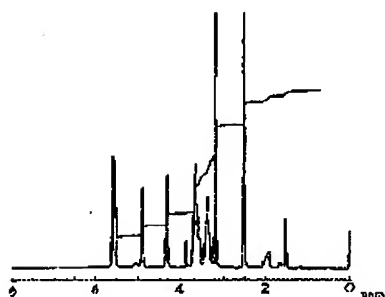
第 3 図



第 4 図



第 5 図



特許庁長官 岩 手 和 夫 殿
昭和58年11月11日

- 特許庁長官 岩 手 和 夫 殿
1. 事件の表示
昭和58年 特許第 196102号
2. 発明の名称
エビデカレノン包接化合物
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
東京都文京区西片2-13-16
有限会社 エム・エス・シー
代表者 宮 尾 四 平 (ほか1名)
4. 代 理 人
郵便番号 105
東京都港区新橋2丁目5番6号 大村ビル
6502 小 泉 良 邦
電話 東京591-0033-8028
5. 補正の概要
(1) 明細書の「図面の簡単な説明」の欄
(2) 図 面

特開第60- 88402(5)

5. 修正の内容

- (1) 本願の「図面の簡単な説明」に於て、明細書第10頁第19行の「…ある。」を
- あり、第6図は本発明化合物を医薬品とをビーズ状に製した際の血中濃度の変化を示すグラフである。
- に補正する。
- (2) 図面に、第6図を併付別紙のとおり付加する。

